

PARTICULARITĂȚILE ACTIVITĂȚII ELECTROENCEFALOGRAFICE DELTA INTERICTALE ÎN CADRUL MIGRENEI CRONICE ASOCIATE CU ASIMETRIE VENTRICULARĂ

Lilia Rotaru – d.ș.m., conf.cercet.¹, Ion Moldovanu – d.h.ș.m., prof.univ.^{1,2},
Stela Odobescu – d.h.ș.m., conf.cercet.¹, Victor Rotaru – d.ș.m., conf.univ.²,
Oxana Grosu – d.ș.m.¹, Diana Concescu – doctorand¹, Valeria Sajin – doctorand¹,
Victor Lacusta²,

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

²USMF „Nicolae Testemițanu”

liliarotaru@yahoo.com, 069229543

Rezumat

Influența asimetriei ventriculare asupra migrenei cronice poate fi studiată prin intermediul activității electroencefalografice delta-marker al disfuncției cerebrale locale [2], care corelează cu severitatea cefaleei migrenoase [6]. Scopul acestei lucrări a fost evidențierea particularităților structural-electrofiziologice la pacienții cu migrenă cronică în funcție de gradul asimetriei ventriculilor cerebrali laterali. Studiul a fost realizat prin cercetarea a 124 pacienți cu migrenă cronică, la care a fost stabilită prezența în stare de veghe a undelor delta difuz distribuite. Au fost cercetate: frecvența apariției surselor de unde delta interictale în diferite structuri cerebrale, intensitatea dipolilor delta în perioada interictală a migrenei, corelarea intensității dipolilor delta cu caracteristicile clinice ale cefaleei. Studiul a constatat un posibil efect agravant al asimetriei ventriculare asupra evoluției migrenei cronice prin modificarea electrogenezei creierului.

Cuvinte-cheie: migrena cronică, asimetria ventriculară, activitatea *delta* interictală

Summary. Specific features of *delta* interictal electroencephalographic activity in chronic migraine associated with cerebral ventricular asymmetry

Influence of ventricular asymmetry of chronic migraine can be studied by electroencephalographic delta activity – a marker of local brain dysfunction [2], which correlates with the severity of migraine headache [6]. The aim of this study was highlighting the structural and electrophysiological features of chronic migraine patients depending on the degree of asymmetry of lateral cerebral ventricles. The study was conducted by studying 124 patients with chronic migraine, in which was established the presence of diffusely distributed delta waves. There were studied: frequency of interictal delta waves sources in different brain structures, delta dipole strength during interictal period of migraine and delta dipole intensity correlation with clinical features of headache. The study found a possible aggravating effect of ventricular asymmetry on chronic migraine by altering the brain electrogenesis.

Key words: chronic migraine, ventricular asymmetry, interictal *delta* activity

Резюме. Особенности *дельта* межприступной электроэнцефалографической активности при хронической мигрени ассоциированной с асимметрией желудочков мозга

Влияние асимметрии желудочков мозга на хроническую мигрень может быть изучено с помощью электроэнцефалографической активности дельта - маркера дисфункции мозга [2], который коррелирует с тяжестью мигрени [6]. Целью данного исследования было выделение структурных и электрофизиологических особенностей хронической мигрени в зависимости от степени асимметрии боковых желудочков головного мозга. Были исследованы 124 больных с хронической мигренью, у которых присутствовали диффузно распределенные дельта-волны. Были изучены: частота интериктальных источников дельта-волн в различных структурах головного мозга, корреляция интенсивности дельта диполей с клиническими признаками головной боли. Исследование показало, возможное отягчающее влияние желудочковой асимметрии на хроническую мигрень, посредством изменения электрогенеза мозга.

Ключевые слова: хроническая мигрень, желудочковая асимметрия, межприступная *дельта* активность

Introducere. Migrena este o patologie comună, cu impact personal și social considerabil [3, 8]. Mecanismele și factorii cronicizării ei constituie un domeniu în curs de evaluare [3, 5, 8]. O parte din comorbiditățile neuroimagistice “benigne”, inclusiv asimetria ventriculilor laterali, merită a fi studiate din perspectiva unor factori “potențiali” de cronicizare sau de severitate ai migrenei. Lipsa efectului de dimi-

nuare a frecvenței acceselor de migrenă sub influența remediilor antimigrenoase administrate la pacienții cu asimetrie ventriculară constituțională (neatribuită vreunui proces patologic organic cerebral) [4, 7] constituie un argument în acest sens. Influența asimetriei ventriculare asupra expresiei clinice a migrenei poate fi studiată prin intermediul activității electroencefalografice delta-marker al disfuncției cerebrale locale

[2], care corelează cu severitatea cefaleei migrenoase [6].

Scopul lucrării – evidențierea particularităților structural-electrofiziologice la pacienții cu migrenă cronică în funcție de gradul asimetriei ventriculilor cerebrali laterali.

Material și metode de studiu. Studiul a fost realizat prin cercetarea a 124 pacienți cu migrenă cronică: 106 femei (85.5%) și 18 bărbați (14.5%), raportul femei: bărbați constituind 6:1. Vârsta medie a subiecților cercetați a constituit 36.56 ± 1.09 ani, cu limitele de 16 și 60 ani. Lotul experimental a fost alcătuit din 62 pacienți cu migrenă cronică cu asimetrie a ventriculilor cerebrali laterali, divizați în trei grupuri, conform gradului asimetriei ventriculare: **MC+AVL ușoară** ($n=22$, $D/d=1.25 - 1.99$), **MC+AVL moderată** ($n=20$, $D/d=2.0 - 2.99$), **MC+AVL severă** ($n=20$, $D/d \geq 3.0$). Lotul control l-au constituit 62 pacienți cu migrenă cronică fără asimetrie a ventriculilor cerebrali laterali (**MC - AVL**).

Design-ul cercetării a inclus: *interviul primar* pentru stabilirea diagnosticului preventiv de migrenă cronică (CITC-IIR, 2006) [1], *investigația neuroimagică* prin IRM cerebrală 1.5T pentru excluderea pacienților cu cefalei secundare, hidrocefalie și alte comorbidități structurale „benigne” decât asimetria ventriculilor laterali, precum și pentru divizarea pacienților în grupuri de studiu conform gradului asimetriei ventriculare stabilit în baza raportului diametrului mai mare (D) către cel mai mic (d) al coarnelor frontale a ventriculilor laterali: D/d [9], *studiul clinic* detaliat al factorilor cronicizării migrenei și a caracteristicilor clinice ale cefaleei, *studiul electrofiziologic* pentru constatarea structurilor cerebrale preponderent implicate în generarea activității delta interictale – marker al severității migrenei [7].

În studiu au fost incluși pacienți cooperanți cu diagnostic pozitiv de migrenă cronică conform criteriilor CITC-IIR (2006), cu vârste cu prinse între 16 și 60 ani. Au fost studiați electroencefalografic pacienți cu MC, la care a fost stabilită prezența în stare de veghe a undelor delta difuz distribuite, la un interval mai mare de 36 ore de la accesul precedent și succesiv de migrenă (perioadă interictală).

Din studiu au fost excluși pacienții la care s-au constatat: *situații clinice implicate în cronicizarea cefaleei* la momentul evaluării sau în antecedente (traumatism craniocerebral major, afecțiuni ale glandei tiroide (cu valori patologice ale hormonilor tiroidieni T3, T4, TSH), abuz de cafea (≥ 6 cănuțe/zi), obezitate ($IMC > 29.9$ kg/m²), tulburări de somn exprimate (Indicele Calității somnului pittsburg (PSQI) > 15); *situații clinice implicate în apariția asimetriei cerebrale și ventriculare* (depresie moderată și severă

(scor Beck ≥ 8 p.), boli neurodegenerative (conform examenului clinic și anamnezei), degenerare microvasculară (confirmată prin hiperintensități nespecifice la examenul IRM), diabet zaharat, alte boli neuroendocrine (incl. Cushing: anamneza/diagnosticate), hipertensiunea arterială \geq gr II (în baza agendei TA), alcoolismul cronic (din spusele pacientului), epilepsie (anamnestic detaliat al evenimentelor paroxistice motorii, senzitive, senzoriale, comportamentale, indici patologici ai paroxisticității, activitate electroencefalografică patologică localizată), tratament îndelungat (> 1 lună) cu corticosteroizi, istoric de accidente cerebrovasculare, post-chimioterapie, pacienți cu *alte modificări neuroimagistice* decât asimetria ventriculilor cerebrali laterali, pacienții cu boli somatice acute sau în stadiu de acutizare.

Studiul electrofiziologic efectuat a constatat în realizarea EEG-tomografiei funcționale care a permis înregistrarea undelor delta prin intermediul unui electroencefalograf cu 19 canale, și localizarea tridimensională a surselor acestor potențiale în structurile cerebrale profunde (trunchi cerebral/cerebel, structuri diencefal-limbice, lobii frontali, lobii parieto-temporo-occipitali) prin intermediul programului computerizat de localizare a dipolilor „BrainLoc-4” efectuat în Centrul Medical Neuronova-plus sub conducerea academicianului AȘM Victor Lacusta [2].

Analiza statistică. Rezultatele evaluărilor (clinice, neuroimagistice, electrofiziologice) au fost supuse analizei statistice prin intermediul programelor Statistica 7.0 (Statsoft Inc), EXCEL cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Rezultatele parametrilor studiați au fost prezentate sub formă de valoarea medie (M) \pm eroarea standard de la media seriei de valori (SE_M) și frecvență ($n/\%$). Pentru determinarea intensității și a sensului legăturii statistice între variabile au fost utilizați coeficienții de corelare (r_{xy}) Pearson (pentru variabilele cu distribuție normală) și Spearman (pentru variabilele fără distribuție normală). Confruntarea statistică a datelor obținute a fost efectuată prin intermediul testului Student (t) și a testului Mann-Whitney pentru șirurile neparametrice. Determinarea distribuției valorilor în șiruri a fost realizată prin testul Shapiro-Wilk (W). Riscul retrospectiv (PR) a fost calculat cu un interval de încredere de 95%. Pragul ales al semnificației statistice (p) a fost < 0.05 .

Rezultate și discuții. Studiile electrofiziologice ale migrenei stipulează că activitatea delta interictală corelează semnificativ cu severitatea bolii [6]. În plus, activitatea delta în stare de veghe este markerul bioelectric al disfuncției cerebrale locale. Identificarea surselor de unde delta (prin localizarea dipolilor – EEG-tomografia funcțională) ar putea indica struc-

turile cerebrale preponderent afectate la pacienții cu migrenă cronică și diferit grad al asimetriei ventriculare și ar putea oferi noi abordări terapeutice [2].

Cele expuse mai sus justifică necesitatea unei cercetări sub aspect clinic și electrofiziologic a asocierii migrenei cronice cu asimetria ventriculilor cerebrali laterali pentru determinarea influenței acestei leziuni organice cerebrale asupra pattern-ului clinic al migrenei și activității bioelectrice a creierului la acești pacienți.

Frecvența apariției surselor de unde delta interictale în diferite structuri cerebrale

Activitatea delta difuz distribuită a fost prezentă la 19 pacienți (30.6%) din grupul MC – AVL, 13 pacienți (59.1%) din grupul MC+AVL ușoară, 14 pacienți (70.0%) din grupul MC+AVL moderată și 20 pacienți (100%) din grupul MC+AVL severă.

Studiul electrofiziologic al pacienților cu migrenă cronică a evidențiat trei variante ale frecvenței de apariție a generatorilor (dipolilor) undelor delta în structurile cerebrale, odată cu creșterea gradului de asimetrie ventriculară (Tabelul 1): a) nu se modifică esențial – în lobii frontali, trunchiul cerebral, cerebel; b) sporește considerabil – în lobii parieto-temporo-occipitali; c) diminuează esențial – în structurile diencefal-limbice. Odată cu creșterea gradului AVL a scăzut numărul de pacienți la care s-au înregistrat dipoli delta (94.7% în grupul MC-AVL vs. 50% în

MC+AVL severă, $p < 0.01$), datorită unui număr mai mic de neuroni periventriculari generatori de dipoli delta, care constituie substratul morfologic al asimetriei ventriculare.

Intensitatea dipolilor delta în perioada interictală a migrenei

La nivel biemisferial s-a stabilit creșterea intensității dipolilor delta odată cu creșterea gradului asimetriei ventriculare (Tabelul 2), fără diferențe statistic veridice ale intensității dipolilor din emisfera ipsilaterală vs. cea contralaterală ventriculului mai mare.

La nivel interemisferial, pentru pacienții cu MC și AVL moderată și severă, a fost constatată o predominare semnificativă a activității delta generată în emisfera simptomatică vs. cea nonsimptomatică (Tabelul 3), indicând o asociere potențială între procesele patofiziologice specifice procesului algic migrenos și gradului AVL, obiectivizată prin activitatea delta – marker al suferinței locale a structurilor cerebrale și al severității migrenei [6].

De asemenea, a fost înregistrată o atenuare a diferențelor interemisferiale în generarea undelor delta odată cu creșterea gradului de asimetrie ventriculară: coeficientul de corelare dintre asimetria ventriculară și asimetria intensității dipolilor delta, în întreg lotul de studiu, fiind unul negativ ($r = -0.65$, $p < 0.001$). De menționat, că identificarea la migrenoși a activității lente delta, precum și reducerea asimetriei ei inter-

Tabelul 1

Frecvența determinării dipolilor delta în structurile cerebrale la pacienții cu migrenă cronică și diferit grad de asimetrie ventriculară

Structurile cerebrale	MC - AVL n=19	MC+AVL ușoară n=13	MC+AVL moderată n=14	MC+AVL severă n=20
Trunchiul cerebral/cerebelul	14 (73.7%)	8 (61.5%)	11 (78.6%)	17 (85%)
Regiunea diencefalică/ structurile limbice	18 (94.7%)	9 (69.2%)	8 (57.1%) **	10 (50%) **
Lobii parieto-temporo- occipitali	6 (31.6%)	6 (46.2%)	8 (57.1%)	14 (70%) *
Lobii frontali	10 (52.6%)	7 (53.8%)	8 (57.1%)	13 (65%)

Notă: * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$ în comparație cu lotul control.

Tabelul 2

Intensitatea dipolilor delta în emisferele cerebrale (μV)

MC – AVL n=19	MC+AVL ușoară n=13	MC+AVL moderată n=14	MC+AVL severă n=20
<i>Intensitatea dipolilor delta în emisfera stângă</i>			
$n_p = 11$, $n_d = 20$	$n_p = 11$, $n_d = 17$	$n_p = 12$, $n_d = 19$	$n_p = 17$, $n_d = 28$
68.13 \pm 4.64	68.49 \pm 6.04	75.90 \pm 4.89	89.57 \pm 1.62***
<i>Intensitatea dipolilor delta în emisfera dreaptă</i>			
$n_p = 15$, $n_d = 29$	$n_p = 10$, $n_d = 14$	$n_p = 9$, $n_d = 16$	$n_p = 10$, $n_d = 16$
50.57 \pm 0.82••	61.48 \pm 4.30*	76.91 \pm 3.22***	89.83 \pm 2.31***

Notă: La o serie de pacienți dipolii delta s-au înregistrat concomitent în câteva structuri cerebrale; la unii din ei – în aceeași structură și din dreapta și din stânga; n_p – număr de pacienți, n_d – număr de dipoli delta; * - $p < 0.05$, *** - $p < 0.001$ în comparație cu lotul MC - AVL, •• - $p < 0.01$ între intensitatea dipolilor din emisfera stângă vs. emisfera dreaptă.

Tabelul 3

Intensitatea dipolilor delta în emisferele simptomatică și non-simptomatică la pacienții cu migrenă cronică și asimetrie a ventriculilor cerebrali laterali

MC - AVL n=19	MC+AVL ușoară n=13	MC+AVL moderată n=14	MC+AVL severă n=20
<i>Intensitatea dipolilor delta în emisfera simptomatică</i>			
$n_d=26$	$n_d=16$	$n_d=16$	$n_d=21$
58.98±3.76	63.87±5.65	82.64±2.98***••	93.77±1.97*** ••
<i>Intensitatea dipolilor delta în emisfera non-simptomatică</i>			
$n_d=23$	$n_d=15$	$n_d=19$	$n_d=23$
48.85±3.58	52.21±3.78	65.27±3.09***	79.27±2.74***

Notă: n_d – numărul dipolilor delta înregistrați, *** - $p<0.001$ în comparație cu lotul MC - AVL, •• - $p<0.001$ pentru valoarea înregistrată în emisfera simptomatică vs. non-simptomatică.

Tabelul 4

Coeficienții de corelare (r_{xy}) ai intensității dipolilor delta înregistrați în emisfera simptomatică cu caracteristicile clinice ale cefaleei

Parametrii	MC - AVL n=19	MC+AVL ușoară n=13	MC+AVL moderată n=14	MC+AVL severă n=20
<i>Emisfera simptomatică</i>				
Indicele intensității cefaleei	0.41**	0.42**	0.57**	0.61***
Durata accesului de cefalee	0.11	0.19	0.29	0.43*
Durata bolii	0.07	0.08	0.16	0.46**

Notă: * - $p<0.05$, ** - $p<0.01$, *** - $p<0.001$ în comparație cu lotul control.

emisferiale au fost interpretate de o serie de cercetători drept un proces mai pronunțat de îmbătrânire corticală la pacienții cu migrenă, comparativ cu subiecții control [6].

Cu intensitatea dipolilor delta din emisfera simptomatică au corelat și anumite caracteristici clinice ale cefaleei: indicele intensității cefaleei a corelat semnificativ cu intensitatea dipolilor delta la toți pacienții cu AVL, iar durata accesului cefalalgic și durata bolii – doar la pacienții cu AVL severă (Tabelul 4).

La nivel structural s-a constatat corelarea intensității cefaleei cu intensitatea dipolilor delta din lobi frontali, parieto-temporo-occipitali, structurile diencefal-limbice și a duratei accesului de cefalee cu activitatea patologică delta generată în structurile trunchiului cerebral și cerebel anume din emisfera simptomatică (Tabelul 5).

La nivel interstructural, modificările concomitente ale intensității dipolilor delta în structurile lo-

bilor frontali, diencefal-limbice, trunchiului cerebral și cerebel au sugerat formarea unui *sistem patologic cerebral delta multinivellar* la pacienții cu migrenă cronică și asimetrie ventriculară (Figura 1).

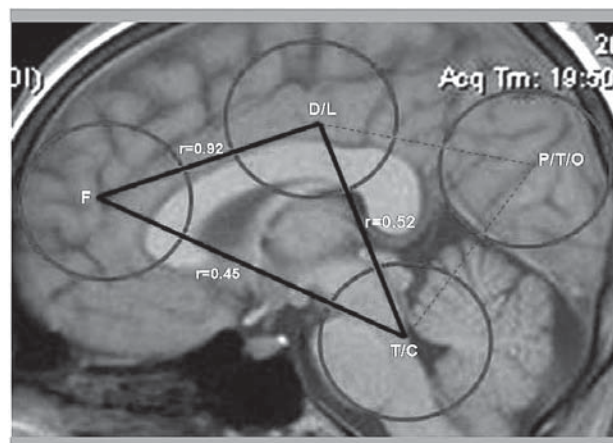


Fig. 1. Corelațiile interstructurale ale intensității dipolilor delta (r_{xy}).

Tabelul 5

Coeficienții de corelare (r_{xy}) ai intensității dipolilor delta din diferite structuri cerebrale pe partea craniană simptomatică cu caracteristicile clinice ale cefaleei la pacienții cu asimetrie ventriculară

Parametrii	ID T/C	ID D-L	ID PTO	ID LF
<i>Emisfera simptomatică</i>				
Indicele intensității cefaleei	0.12	0.61***	0.48*	0.48**
Durata accesului de cefalee	0.53*	0.17	0.15	0.29
Durata bolii	0.11	0.10	0.09	0.22

Notă: * - $p<0.05$, ** - $p<0.01$, *** - $p<0.001$.

Concluzii. Examenul electrofiziologic (EEG-tomografia funcțională) efectuat de noi la pacienții cu migrenă cronică la *nivel cerebral (biemisferial)* a evidențiat corelații importante ale intensității dipolilor delta cu gradul asimetriei ventriculare; la *nivel interemisferial* - predominarea activității delta generată în emisfera simptomatică și atenuarea diferențelor interemisferiale în generarea undelor delta odată cu creșterea gradului de asimetrie ventriculară; la *nivel structural și interstructural* - modificări concomitente ale intensității dipolilor delta în structurile lobilor frontali, diencefal-limbice, trunchiului cerebral și cerebel care reflectă formarea unui *sistem patologic cerebral delta multinivellar* la pacienții cu migrenă cronică și asimetrie ventriculară.

Bibliografie

1. Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice, ed. II, 2004. Traducere din engleză. Moldovanu I., Chișinău, 2004. 269 p.
2. Lacusta V. Cerebelul și funcțiile cognitive. Chișinău 2010. 219 p.
3. Moldovanu I., Dodick D.W., Odobescu S. Cefaleele, durerile faciale și cervicale: diagnostic și tratament. Chișinău 2007. 520 p.
4. Rotaru L. Modificările neuroimagistice asociate migrenei. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 2009, vol. 3(22), p. 34-38.
5. Rotaru L. ș.a. Asimetria ventriculilor cerebrali laterali la pacienții cu migrenă cronică. Studiu clinic și neuroimagistic. În: Anale științifice 2010, vol. 3 (XI), p.448-453.
6. Bjork M.E. et al. Interictal quantitative EEG in migraine: a blinded controlled study. In: J Headache Pain, 2009, vol. 10, p. 331-333.
7. Chapparini L. et al. Neuroimaging in chronic migraine. In: Neurol Sci, 2010, vol. 31(S1), S19-S22.(17).
8. Goadsby P.J., Hargreaves R. Refractory Migraine and Chronic Migraine: Pathophysiological Mechanisms. In: Headache. 2008, 48:799-804.
9. Kiroglu Y. et al. Cerebral lateral ventricular asymmetry on CT: how much asymmetry is representing pathology? In: Surg Radiol Anat, 2008, vol. 30, p. 249-255.